Beitrag zur Lehre von der Entstehung des Plattenepithelkrebses auf dem Boden des Atheroms.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 9. Mai 1899

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Karl Boldt

aus Werder a. Havel.

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. Georg Arndt, Arzt.
- Dr. med. Emil Coester, Arzt.
- Dr. iur. Wilhelm Kraemer, Referendar.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Wenn wir uns heute mit der Entwicklung des Epithelialkrebses beschäftigen wollen, so ist es eine Streitfrage, mit der wir uns besonders zu befassen haben, da sie jetzt im Vordergrunde des allgemeinen Interesses steht, ich meine den seit einigen Jahren schon schwebenden, aber noch immer nicht endgiltig beigelegten Streit zwischen Ribbert in Zürich und seinen Schülern einerseits, und Hauser in Erlangen und seinen Anhängern andererseits, ein Streit, welcher sich, kurz ausgedrückt, darum dreht, wo haben wir die ersten Anfänge der krebsigen Entartung zu suchen, im Epithel oder im Bindegewebe?

Seitdem im Jahre 1864 Thiersch seine bahnbrechende Arbeit „über den Epithelialkrebs, namentlich der Haut" veröffentlicht hat, ist das eigentlich immer und immer wieder der Punkt gewesen, um den man sich stritt. Denn bei aller Präcision, und so wertvolle Aufschlüsse uns diese Arbeit von Thiersch giebt, die Erklärung dafür, was den eigentlichen Anstoss für die Entwicklung eines Carcinoms an einer bestimmten Körperstelle bildet, bleibt auch sie uns schuldig.

Den alten Chirurgen genügte schon die Theorie, dass dem Krebsgeschwür, dem Cancer apertus, der Krebsknoten, Cancer occultus, und diesem die Verhärtung, der Scirrhus, voranzugehen habe. Man sah (z. B. A. G. Richter 1799) den Krebs nicht als eine Neubildung, sondern als eine Degeneration an, deren Prognose höchst unsicher war und immer erst aus dem Verlaufe des Übels zu ersehen war. Im Anfange dieses Jahrhunderts war es dann Bichat in seiner „Anatomie générale", der die Gewächse als Entartung auffasste und zwischen Stroma und Einlagerung unterschied. Es folgte dann Laennecs Theorie von den homologen und heterologen Gewächsen, d. h. von Gewächsen, deren Gewebe analog den natürlichen Geweben der tierischen

Störung des statischen Gleichgewichtes zu suchen, in welchem Epithel und Stroma in normalem Zustande von Ablauf ihrer Entwicklung an zu einander stehen. Eine vermehrte Production an und für sich wird niemals Epithelkrebs erzeugen können. Eine Veränderung des Bindegewebes muss dieser Production von Epithel den Weg bahnen, der Widerstand, den das Stroma dem Andringen des Epithels leistet, muss vermindert sein, und zu erklären sucht Thiersch das daraus, dass in einer vorgerückten Altersperiode die Wachstumsvorgänge der epithelialen Organe mancher Standorte energischer von Statten gehen, als die des Stroma.

Wenn also demnach der Epithelialkrebs seiner Natur nach als eine vorwiegend senile Krankheit zu betrachten ist, so kann er sich doch auch bei jugendlichen Personen an Hautstellen entwickeln, die durch besondere Umstände einem vorzeitigen Marasmus verfallen. Thiersch spricht z. B. von der Warze als von einer Stelle der Haut, in der die histogenetischen Vorgänge mit grösserer Energie von Statten gehen, als an entsprechend grossen Hautstellen normaler Textur. Man kann sagen, die Warze altert rascher als ihre Umgebung, und man kann nunmehr, was wir oben von der grösseren vitalen Energie des Epithels gegenüber dem athrophierenden Stroma erwähnten, und die daraus sich ergebenden Gleichgewichtsstörungen auch bei Personen jüngeren Lebensalters in Anwendung bringen. Ebenso wie die Warze kann höchst wahrscheinlich auch eine folliculäre Wucherung der Haut zu einem Locus minoris resistentiae im wahren Sinne des Wortes werden, an dem der Einbruch der epithelialen Entartung zuerst erfolgt.

Wie schon eingangs bemerkt, eine Erklärung dafür, was den eigentlichen Anstoss für die Entwicklung eines Carcinoms an einer bestimmten Körperstelle giebt, bleibt diese Theorie schuldig. Es wäre ja wunderbar, dass danach nicht noch vielmehr Krebse entständen; es fehlt also noch immer ein Glied in der Kette, den Ursprung des Carcinoms zu deuten.

Auch Waldeyer[1]) vermochte in seinen beiden Ab-

---

[1]) Virch. Archiv, Band XLI, S. 470 ff. und Band LV, S. 67 ff., 1867 und 1872.

handlungen über die Entwicklung der Carcinome keinen endgiltigen Aufschluss über diesen Punkt zu geben. Auch ihm kam es, geradeso wie Thiersch, hauptsächlich darauf an, den epithelialen Charakter des Carcinoms nachzuweisen. Doch während für Thiersch der Krebs ein rein klinischer Begriff ist, denn er lässt ausser dem sogen. Epithelkrebse, dessen epitheliale Entwicklung er ja festgestellt hat, auch noch andere bösartige Geschwülste als Krebse gelten, wenn sie auch keinen epithelialen Ursprung haben, geht Waldeyer weiter. Für ihn sind alle Carcinome ihren wesentlichen Bestandteilen nach epitheliale Gebilde; primär entsteht das Carcinom nur da, wo wir echt epitheliale Bildungen haben. Secundär kann das Carcinom nur durch directe Propagation epithelialer Zellen, oder auf dem Wege der embolischen Verschleppung durch Blut- oder Lymphgefässe zur Entwicklung gelangen, indem die Krebszellen, sofern sie an einen geeigneten Ort gebracht werden, wie Entozoenkeime sich weiter zu entwickeln vermögen.

Weil nun bei den Carcinomen eine Aberration sowohl in der normalen Formbildung als auch in dem normalen Stoffumsatz stattfindet, ist der Krebs eine atypische epitheliale Geschwulst.

So repräsentiert sich uns die Thiersch-Waldeyersche Lehre vom epithelialen Ursprung des Carcinoms, und auf diesem Fundamente suchte man nun in den folgenden Jahren immer und immer wieder sich Aufschluss zu verschaffen über die Frage, was veranlasst nun aber in erster Linie die Geschwulstbildung?

Julius Cohnheim sieht als die eigentliche Ursache der Entwicklung der Geschwülste im allgemeinen einen Fehler, eine Unregelmässigkeit der embryonalen Anlage an. Er stellt sich vor, dass bei der normalen Entwicklung, und zwar in einer schon sehr frühen Periode, Gruppen von Zellen, sei es, weil sie überflüssig gebildet, oder weil sie, aus ihrem normalen Zusammenhange abgesprengt und verlagert wurden, oder aus einem anderen Grunde, nicht in dem Aufbau der Gewebe und Organe aufgingen, sondern für sich liegen blieben und nun entweder bald oder später durch Wucherung zur Geschwulstbildung führten.

Die Cohnheimsche Theorie wurde im Laufe der Zeit, wenigstens soweit sie Bezug auf die Entstehung des Carcinoms haben soll, als unzureichend verlassen, und nur wenige Anhänger haben sich ihr erhalten. Man hat besonders das hohe Alter der an Carcinom Erkrankten gegen die Cohnheimsche Theorie geltend gemacht; es müsste vorausgesetzt werden, dass die Embryonalzellen während der früheren Lebenszeit völlig ruhen; ihre schlummernde Proliferationsenergie würde erst geweckt durch den Eintritt bestimmter Veränderungen ihrer Umgebung, was noch zu beweisen wäre.

Wir werden im weiteren Verlaufe noch einmal kurz auf Cohnheim zurückkommen müssen, wenn wir uns mit der Ribbertschen Theorie beschäftigen werden.

In einem ganz anderen Lichte wurde die strittige Frage durch die Annahme der vaccinomatösen Infection beleuchtet, deren Hauptvertreter vorerst Virchow in seiner Onkologie, und Klebs in seinem Handbuch der pathologischen Anatomie waren: Sie nahmen an, es könnte sehr wohl unter Umständen die erste Neubildung von Krebszellen aus den präexistenten Epithelzellen hervorgehen. So lange es nur dabei bliebe, würde noch kein eigentlicher Krebs produciert, die Geschwulst bliebe dann auf dem Standpunkt eines einfachen drüsigen Epithelioms oder Adenoms stehen. Zu einer Weiterentwicklung komme es erst durch die „epitheliale Infection", d. h. infolge irgend eines in den Körper gelangten Inficiens, welches in dubio von den abnorm entwickelten Epithelialzellen abstamme, nähmen nun die in der Umgebung des Neoplasmas befindlichen Stroma-, Wanderzellen und Lymphendothelien auch eine epitheliale Form an.

Die Ansicht von Klebs über dieses Inficiens war die, dass den Anstoss für das Wachstum der Epithelien eindringende Leukocyten abgäben, deren Kernchromatin mit demjenigen der Epithelzellen verschmilzt, den Zellkern zur Teilung veranlasst, dass also eine Zellfurchung, analog der Befruchtung des Eikernes, zustande komme. Diese Lehre von Klebs fand Unterstützung und Erweiterung in den Theorieen Hansemanns und Schleich des Älteren, welch letzterer in der Geschwulstbildung eine Art von Zeugungsprocess sieht, bei welchem die Geschwulstzelle selbst infectiös wirkt.

Doch auch diese Theorie vermochte ebensowenig zu befriedigen und alle Zweifel zu beseitigen, wie die Annahme einiger Forscher, welche, veranlasst durch Robert Kochs hervorragende Erfolge auf bacteriologischem Gebiete, einen specifischen Erreger für des Carcinom suchten, resp. gefunden zu haben glaubten.

So behauptete Scheurlen[1]), ihm sei die Reincultur eines Bacillus gelungen, der nichts anderes als der Carcinombacillus sein könne. Von vielen Seiten wurden denn auch seine Funde anerkannt und bestätigt. Doch genaue und gründliche Untersuchungen dieses seltsamen Bacillus besonders durch A. Pfeiffer liessen keinen Zweifel darüber bestehen, dass dieses Gebilde ganz unschuldig sei, mit der Carcinomätiologie nichts zu schaffen habe und vielmehr eine nicht pathogene Proteusform sei.

Wenn nun auch der Krebsbacillus als nicht vorhanden angesehen wurde, so war man doch vielfach der Ansicht, dass ein Mikroorganismus unentbehrlich sei für das Zustandekommen des Carcinoms. Zumal auf der Basis der Untersuchungen von L. Pfeiffer[2]) über die Protozoen als Krankheitserreger, wurde eifrig nach Sporozoen geforscht, und man kam auf den Gedanken, ein Protozoon als specifischen Erreger anzunehmen. Es wurden bei diesen Bemühungen zum Teile hochphantastische Gebilde und Befunde ans Tageslicht befördert und veröffentlicht, auf die des näheren einzugehen ich verzichte. Daneben haben wir es aber auch mit manch ernster Arbeit von wissenschaftlichem Werte zu thun, deren Verfasser sichere Beweise zu bringen glaubten durch den Nachweis der Protozoen, „der Carcinomeinschlüsse“, so lautete der Name, welcher sich allmählich officiell eingebürgert hatte. Ich möchte da nur Thoma[3]), der bei uns überhaupt zuerst auf eine solche Art der Krebsentstehung hinwies, erwähnen; ferner verweisen auf eine kritische Studie über den Carcinomparasitismus, welche Schwarz in der Wiener med. Presse 1895 veröffentlichte.

---

[1]) Deutsche med. Wochenschrift 1888.

[2]) L. Pfeiffer: 1. Untersuchungen über den Krebs, Jena 1893. 2. Die Protozoen als Krankheitserreger, Jena 1891 und Nachträge dazu, 1895.

[3]) Fortschritte der Medizin 1889.

Vitalis Müller[1]) hat bei 21 auf Parasiten untersuchten Fällen von Portio- und Uteruscarcinomen in 3 oder 4 Fällen Zelleinschlüsse gefunden, die er als Amöben ansprechen zu müssen glaubte.

L. Pfeiffer, dessen Arbeit „über die Protozoen als Krankheitserreger" wir schon oben erwähnten, hält den Krebs für eine durch Protozoen erzeugte Infectionskrankheit, und glaubt, dass die bisher als Epithelien gedeuteten Krebszellen selbst als echte Parasiten aufzufassen seien.

Wie schon gesagt, die von der parasitären Anschauung ausgehenden Culturversuche haben zwar bisweilen eine Reihe bacterieller Organismen in Carcinomen nachgewiesen, ohne dass es aber gelungen wäre, unter denselben zuerst die notwendige Constanz fremdartiger Bildungen nachzuweisen, zweitens aber irgend einen Organismus zu finden, welcher die Reproduction der pathologischen Störung hervorzurufen imstande wäre.

Günstigere Resultate haben die Übertragungsversuche von Carcinommassen bei Tieren ergeben, und es ist, abgesehen von den Experimenten Hahns und v. Bergmanns, welche an lebenden Menschen ausgeführt wurden und positiv verwertbare Ergebnisse wohl kaum für sich beanspruchen können, z. B. Hanau zweifellos gelungen, Carcinomgewebe der eigenen Species zur Weiterentwicklung in dem Impftier zu bringen. Dieser Versuch ist wohl interessant genug, um hier mit einigen Worten Erwähnung zu finden. Hanau berichtete gelegentlich der Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1889, er habe hirsekorngrosse Partikel aus einem Cancroidgeschwür von der Vulva einer Ratte, das sich spontan entwickelt hatte und histologisch aus Epithelien mit starker Neigung zur Verhornung bestand, männlichen alten Ratten in die Tunica vaginalis propira gebracht. In jedem Falle kam es zu histologisch und klinisch gut charakterisierter Carcinomentwicklung. Mit den neu gebildeten Massen konnten wiederum Tiere geimpft werden. Hanau glaubt seinen Erfolg mit Recht der Anordnung seiner Versuche zuschreiben zu dürfen,

---

[1]) Über Parasiten im Uteruscarcinom (Archiv f. Gynäkologie Band XLVIII, Seite 361 ff.).

indem er Tiere derselben Species und solche, die disponiert für die Erkrankung waren, also alte Ratten, benutzte. Ausserdem impfte er nicht in das Unterhautzellgewebe, sondern in Lymphräume, ausgehend von den Erfahrungen, die im Laufe der Jahre über die natürliche Verbreitung des Carcinoms auf dem Wege der Lymphbahnen gesammelt sind.

Aus diesen Impfversuchen aber auf die Entstehungsgeschichte des Carcinoms irgend welche Schlüsse ziehen zu wollen, wäre zum mindesten gewagt; denn, um nur bei dem sonst einwandsfreien Versuche Hanaus zu bleiben, selbst ihm gegenüber kann man den Einwurf erheben, dass bei ihm nur die übertragene Substanz sich weiter entwickelt habe; ob aber und in welcher Ausdehnung auch die Körpergewebe des Impftieres bei der Vermehrung und Ausbreitung der carcinomatösen Massen mitwirkten, ist völlig dahin gestellt geblieben. Nach W. A. Freund[1]) ist noch nie die Beobachtung gemacht worden, dass das Epithel jenes Organes, auf welches das Übergreifen des primären Carcinoms stattgefunden, nun ebenfalls in krebsige Wucherung geraten wäre, was man doch annehmen müsste, wenn die krebsig-epitheliale Wucherung durch einen bestimmten Organismus bedingt wäre. Man findet vielmehr immer, dass dieses Epithel, anstatt ebenfalls zu wuchern, atrophiert, siehe z. B. das Bild des Leberkrebses. Sowohl Infections- wie Impftheorie werden doch dadurch hinfällig. Vielmehr sind alle sogenannten Impfrecidive neu als regionäre, von bereits bestehenden Carcinomknoten ausgehende Recidive zu betrachten in dem Sinne, wie Thiersch sein „regionäres Recidiv“ auffasst, das nicht von zurückgebliebenen Keimen herrührt, sondern sich vollständig neu in der nächsten Umgebung des primären Sitzes entwickelt, und zwar sind die gleichen anatomischen Veränderungen, welche der Krankheit am ursprünglichen Sitz disponierend vorhergingen, nun auch in einem späteren Zeitraume auch in seiner Umgebung zustande gekommen.

---

[1]) Methoden und Indikationen der Totalexstirpation des Uterus, speciell in Bezug auf die Behandlung des Uteruscarcinoms. (Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie, herausgegeben von A. Hegar, Bd. I, Leipzig 1898.)

Wir sehen also, bei den Resultaten, wie sie heute uns vorliegen, wäre es völlig müssig, irgend welche Hoffnungen auf die letzterwähnten Theorieen vom Parasitismus und der Überimpfbarkeit des Carcinoms zu setzen, und wir müssen uns mit der traurigen Gewissheit trösten, dass das Moment, welches das Carcinom entstehen lässt, vorläufig für uns noch ein Geheimnis ist.

Wenden wir uns nun einer anderen Frage zu, der Frage, die sich mit dem Verlaufe, der Art und Weise der Entwicklung des Carcinoms befasst. Wir wollen dieselbe zu beantworten suchen an der Hand des schon eingangs erwähnten Ribbert-Hauserschen Streites, und wollen sehen, in wie weit sich die dabei eine Rolle spielenden Theorieen vereinbaren lassen mit den Ergebnissen, welche ich aus eigenen Untersuchungen gewonnen habe.

Der Streit wurde eingeleitet durch Ribberts[1]) Abhandlung „Beiträge zur Histogenese des Carcinoms". In dieser Arbeit sucht Ribbert mit der Thiersch-Waldeyerschen Lehre zu brechen, dass das Epithel die ihm normal zukommenden Grenzen gegen des Bindegewebe überschreitet, in dasselbe hineinwächst und in ihm weiter vordringt. Er hat 6 Fälle von Carcinom im ersten Anfangsstadium zu untersuchen Gelegenheit gehabt und ist zu folgenden Anschauungen gekommen: Vergegenwärtigt man sich das mikroskopische Bild der Ribbertschen Fälle, so hat man an oberster Stelle typische Epithelzapfen, von denen man noch nicht behaupten kann, dass sie unter die normale Grenze herabgewachsen wären. Es folgt dann eine subepitheliale Schicht, die sogenannte Schicht der zelligen Infiltration, die meist auf eine Auswanderung weisser Blutkörperchen zurückgeführt wird, sowie auf eine Wucherung der fixen Gewebszellen. Ribbert ist nun der Ansicht, dass es sich nicht um eine zellige Infiltration des Bindegewebes handelt, sondern dass diffus in dem subepithelialen Gewebe eine lebhafte Zell- und zugleich auch Gefässneubildung stattfindet, wodurch die früheren Bestandteile auseinander gedrängt werden. Die anfänglich nur dünne, durch die Wucherung aber erheblich verdickte Gewebs-

---

[1]) Virchows Archiv Bd. 135, S. 433 ff. aus dem Jahre 1894.

schicht nimmt nun einen bald mehr, bald weniger selbstständigen Charakter an und setzt sich scharf gegen das nun darunter sich anschliessende Bindegewebe ab.

Für seine Fälle hält Ribbert an der Ansicht fest, dass das beginnende Carcinom nicht von Anfang an durch ein ausgesprochenes Tiefenwachstum des Epithels, sondern durch eine gleichzeitige Proliferation der Epidermis und des Bindegewebes charakterisiert ist. Denn normaliter wächst Epithel nach oben und nicht nach unten. Im weiteren Verlaufe findet nun eine Durchdringung der Epithel- und Bindegewebszellen statt, an der sich von letzterem protoplasmatische Elemente, Lymphocyten und vereinzelte Leukocyten beteiligen. Und zwar ist diese Mischung auf ein Vordringen der Bindegewebszellen zurückzuführen. Dadurch geht mit den auseinander gedrängten, ja isolierten Epithelzellen eine Veränderung vor sich. Die von der übrigen Epidermis losgelöste Epithelzelle bildet nämlich, da sie von ihrer Existenz- und Wachstumsfähigkeit nichts eingebüsst hat, durch Vermehrung erst eine Gruppe von Zellen, die als Alveole im Bindegewebe liegt, nunmehr schon ein typisches Bild des Carcinoms. Diese Alveole wird sich in der Richtung auszubreiten suchen, wo sie den geringsten Widerstand findet, jetzt kommt das vollständige anatomische Bild des Carcinoms zustande mit seinem Netz- und Balkenwerk. Eine ausgedehnte Metastasierung wäre so zu erklären, dass die sich vermehrenden Zellen einzeln weiter gelangen, zufällig in grössere Saft- und Lymphspalten geraten, sich auf weitere Strecken entfernen und so ganz unabhängig von der Ausgangsstätte Alveolen bilden. Die Epithelien dringen nicht in geschlossenen Zügen vor, sondern wachsen einzeln in die Bindegewebsspalten hinein und durchsetzen so das reticulär angeordnete Gewebe. So bestehen denn die alveolären Gebilde nicht allein aus Epithel, sondern auch aus Bindegewebsabkömmlingen. Ribbert fasst schliesslich seine Betrachtungen in folgenden Sätzen zusammen: Die Entwicklung eines Carcinoms der äusseren Haut wird eingeleitet durch lebhafte Proliferationsprocesse im Bindegewebe, welche zur Bildung einer subepithelialen mehr oder weniger dicken Schicht zelliger Infiltration führen. Gleichzeitig erfolgt die Verdickung des

darüber gelegenen Epithels, das aber zunächst noch keine Wachstumserscheinungen zeigt, die zu einem Überschreiten der unteren Grenze führten. Die Verlängerung der Epithelzapfen beruht auf der infolge der bindegewebigen Wucherungsprocesse eintretenden Erhöhung der Papillen. Die Metastasierung des Epithels kommt nicht durch sein Vordringen in die Tiefe zustande, sondern dadurch, dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwandern und wuchern und die Zellen derselben auseinander drängen und isolieren. Die Bindegewebswucherung ist als eine entzündliche aufzufassen.

In einem weiteren Artikel „Histogenese und Wachstum des Krebses“ erklärt dann Ribbert[1]) „Die durch das Eindringen des Bindegewebes in das Epithel bedingte Lösung der Epithelzellen aus dem organischen Zusammenhange als den massgebenden Factor für die Histogenese des Carcinoms“. Das Krebsepithel unterscheidet sich seiner Ansicht nach deutlich von dem normalen Epithel der Epidermis; die Kerne sind gleichmässig etwas dunkler gefärbt als normal, also chromatinreicher, die Zellleiter sind dagegen kleiner, die Körner liegen also dichter bei einander als normal. Man kann daraus feststellen, dass die Krebsalveolen und Krebsstränge sich mit den Leisten der zunächst nicht veränderten, normalen Epidermis zwar so vereinigen können, dass es den Anschein hat, als sei von ihnen ein Tiefenwachstum ausgegangen, dass es in Wirklichkeit aber nicht zweifelhaft sein kann, dass auf diese Weise die Leisten durch den Krebs nach und nach vernichtet werden, dass also ein Epithel das andere zu Grunde richtet. — Gegen diese Behauptungen Ribberts wandten sich nun ganz energisch Prof. Dr. G. Hauser in Erlangen und neben ihm A. v. Notthaft in München, sowie Birch-Hirschfeld, Ziegler u. a. mehr. Wir haben da zuerst eine Arbeit Hausers[2]) „Zur Histogenese des Krebses“ aus dem Jahre 1894, in der wir Ribberts Hypothesen vor Allem folgenden Satz entgegengestellt finden: „Die Krebsentwicklung kann nur auf einer funda-

---

[1]) Virchows Archiv Bd. 141, S. 195 ff.
[2]) Virchows Archiv Bd. 137.

mentalen Änderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzellen beruhen". Nur eine solche vermag es zu erklären, dass ursprünglich normale Körperzellen in ihren späteren Generationen förmlich parasitäre Eigenschaften erlangen. Doch hält Hauser diese Veränderung des Zellcharakters nicht für die Folgen einer mechanischen Trennung des Epithels aus dem physiologischen Verbande, sondern er nimmt umgekehrt an, dass jene Veränderungen das Primäre sind, und eben aus dieser Entartung des Epithels seine Loslösung aus dem physiologischen Verbande, d. h. seine grössere an parasitäre Eigenschaften erinnernde Selbständigkeit resultiere.

Nach der Auffassung Hausers, welche übrigens wohl der der meisten Autoren entsprechen dürfte, ist die bei Carcinomen zu beobachtende Bindegewebswucherung in der Regel als eine secundäre, durch das Eindringen des Epithels bedingte Erscheinung, oder doch nur als ein die Krebsentwicklung unterstützendes Moment zu betrachten, indem eben erfahrungsgemäss chronisch entzündliche Reizzustände des Bindegewebes eine Entartung des Epithels begünstigen. Eine durch wucherndes Bindegewebe bedingte mechanische Lostrennung des Epithels aus dem normalen Gewebsverband mag ebenfalls diese Entartung unterstützen; notwendig für die Krebsentwicklung aber braucht sie nicht zu sein, und ausschlaggebend für dieselbe kann sie nicht sein, da einerseits trotz einer solchen Lösung des Epithels die Krebsentwicklung ausbleibt, andererseits Carcinome beobachtet werden, bei welchen von Anfang an das Bindegewebe sich lediglich passiv verhält.

Der Entstehungsgang und anatomische Charakter des Krebses wäre also folgender: Der primäre Vorgang besteht in einem activen, primären Tiefenwachstum des schon vorher oder zu gleicher Zeit entarteten Epithels. Morphologisch kommt die Entartung des Epithels hauptsächlich in einer Vergrösserung und in erhöhtem Chromatingehalt der Zellkerne bei relativer Verkleinerung des Zellprotoplasmas und entsprechendem vollständig verändertem Typus der Mitosen zum Ausdruck. Biologisch äussert sich dieselbe in enorm gesteigerter Proliferation und ausgesprochenem Tiefenwachstum. Die Entartung des Epithels breitet sich teils continuierlich,

teils sprungweise aus, überschreitet gleichzeitig seine physiologischen Grenzen und dringt activ geschlossen in das Bindegewebe vor. Dabei findet man allerdings auch Neubildungsvorgänge im Bindegewebe, welche man aber wohl als eine Folge des Vordringens des Epithels ansehen muss. Die Anlage papillenähnlicher, in das Epithel hineinragender Fortsätze erfolgt aber, wenigstens im Anfange, passiv, bedingt durch das eigenartige Vordringen des Epithels; es ist aber selbstverständlich, dass auch in diesen, vom Epithel neu angelegten Papillen die gleichen secundären Wucherungsvorgänge sich einstellen können wie im übrigen Bindegewebe der erkrankten Haut, wodurch dann ein actives Wachstum dieser Papillen ähnlichen Gebilde des Bindegewebes eingeleitet wird. Weiterhin treten im Bindegewebe secundäre Veränderungen auf. Es entwickelt sich im Bereiche der Epithelwucherung die bekannte entzündliche Infiltrationszone, welche von einer Art von Granulationsgewebe gebildet wird, entstanden durch Emigration lymphoider Elemente, leichte Wucherung des Bindegewebes und der Capillaren.

Hauser fasst dann noch einmal kurz zusammen: Nicht allein die primäre Krebsgeschwulst geht aus einer Wucherung des präexistierenden Drüsenepithels hervor, sondern auch die in den Lymphdrüsen, in der Leber und an anderen Orten auftretenden Metastasen sind ausschliesslich auf eine selbständige Wucherung der vom primären Krebsherd abgelösten und auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahnen verschleppten lebensfähigen epithelialen Krebszellen zurückzuführen. Das reichliche Auftreten karyokinetischer Figuren im Epithel der metastatischen Krebsherde, der fast völlige Mangel derselben im betreffenden Organgewebe bei gleichzeitig vorhandenen degenerativen Erscheinungen in letzterem liefern dafür einen unumstösslichen Beweis.

Ribbert versuchte nunmehr Hausers Einwände dadurch zu entkräften, dass er behauptete, derselbe habe die Vorgänge bei der Histogenese des Krebses nur an den Randpartieen schon älterer Krebse studiert. Es sei aber ganz unmöglich, an bereits vorgeschrittenen Krebsen die für die erste Krebsentwicklung massgebenden Vorgänge zu erkennen.

Alsbald beschrieb Hauser[1]) in seiner Abhandlung „Beitrag zur Histogenese des Plattenepithelkrebses und zur Lehre vom regionären Recidiv Thierschs" einen im frühesten Stadium der Entwicklung befindlichen Krebs der Vulva einer älteren Frau, dessen histologischer Befund durchaus unanfechtbar die Richtigkeit der alten Lehre Thierschs beweise, dass das wesentliche Moment für alle Krebse stets das Tiefenwachstum des Epithels ist und bleibt. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich in dem verhärteten Bezirk eine höchst auffällige krebsige Entartung des Rete malpighii und einzelner Haarbälge. Das entartete Epithel färbt sich auffallend dunkel, die Zellen erscheinen weich, ohne Verhornung, und zeichnen sich durch beträchtliche Vergrösserung der Kerne aus; sehr auffällig ist ferner das Auftreten zahlreicher gelappter Riesenkerne. In der entzündlich infiltrierten Cutis ist keine Spur von Krebsalveolen zu erkennen. Gleichwohl hat schon ein ausgesprochenes Tiefenwachstum stattgefunden, indem einzelne Retezapfen kolbige Auswüchse zeigen und sich deutlich in die Tiefe des Gewebes erstrecken. Die gleichzeitige Verdickung der Zapfen und Annäherung einzelner bis zur Wurzel eines Haares beweisen, dass ein wirkliches Tiefenwachstum und nicht etwa eine passive Dehnung derselben durch Wucherung der Papillen im Sinne Ribberts stattgefunden hat.

Ebenso widerspricht A. v. Notthaft[2]) in einer Arbeit „Über die Entstehung der Carcinome" den Ribbertschen Hypothesen der primären Bindegewebswucherung und der Durchwachsung und Auseinandersprengung der Epithelien. Er führt 3 Fälle an von frischer Krebsbildung in Harnblase, Uterus und Darm, und in keinem dieser in frischem Beginne begriffenen und durch weitere krebsige Degeneration der Drüsenschicht fortschreitenden Krebse fanden sich Ribberts Annahmen bestätigt. In allen 3 Fällen konnte mit Bestimmtheit eine primäre Erkrankung der Epithelien nachgewiesen werden.

W. A. Freund[3]), der übrigens voll und ganz auf

---

[1]) Zieglers Beiträge Bd. XXII, 1897, S. 587 ff.

[2]) Deutsches Archiv für klin. Med. 54, 6.

[3]) Vergleiche den oben angeführten Artikel: Methoden und Indicationen der Totalexstirpation des Uterus etc.

Hauserscher Seite steht und aufs lebhafteste für dessen Theorie eintritt, stellt sich den Entwicklungsgang folgendermassen vor: Im allerersten Anfange wird durch eine beschleunigte und energische Verhornung des Epithels an gewissen Körperstellen die normale Abschilferung desselben behindert; unter dieser derben Decke findet eine Art Epithelstauung statt, wodurch veränderte Lebensbedingungen der angehäuften Zellen, unregelmässiger Mitosen in denselben, durch gesteigerte Säftezufuhr und bei geschwächter Resistenz des Bindegewebes Wucherung und Ausbreitung der so veränderten Zellen hervorgerufen werden. Es ist eben eine physiologische Eigentümlichkeit des Epithels gegenüber anderen Gewebszellen, energisch zu proliferieren, selbst auf von dem Organismus getrennten Teilen. Im Vergleich zum normalen Epithel scheint den Carcinomzellen neben ihrer Proliferationsfähigkeit auffallende Kurzlebigkeit eigen zu sein, die sie zwar mit einigen normalen Epithelarten der Haut, der Schleimhäute, der zur Secretbildung verbrauchten Drüsenepithelien (Milch-Talgdrüsen etc.) gemeinsam haben, die aber zumal bei weichen Krebsen und bei gesunkener Allgemeinernährung mehr ausgesprochen ist. Während aber sonst die abgestorbenen Epithelzellen direct als solche oder als Secrete nach aussen befördert werden, bleiben dieselben beim Krebs in dem von der Neubildung durchsetzten Gewebe liegen und ziehen dasselbe in einer Reihe von Veränderungen (Hyalin, Fett, Nekrose) mit in den Zerfall.

Ich möchte mir nunmehr erlauben, die von mir persönlich gewonnenen Eindrücke mitzuteilen. Ursprünglich waren mir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. F. König, Assistenzarzt an der chirurgischen Universitätsklinik des Herrn v. Bergmann, 3 Fälle zur Beobachtung und Veröffentlichung überlassen worden, in welchen wir es mit Übergängen von Atherom- resp. Dermoidcysten in Carcinom zu thun hatten. Als wirklich geeignet für die Zwecke, welche ich verfolgte, erwies sich aber nur der eine Fall, welchen ich im folgenden wiedergebe. Es handelt sich um die 68 Jahre alte Zimmermannsfrau K. aus Berlin; aufgenommen am 29. VII. 1897.

Anamnese: Als P. 30 Jahre alt war, bekam sie zum ersten Male auf dem Kopfe Grützbeutel, deren An-

zahl sich im folgendem Jahre steigerte. P. liess sich darauf einen ca. taubeneigrossen Grützbeutel entfernen. Im Sommer 1896 stiess sich P. an einem ca. hühnereigrossen Grützbeutel auf der rechten Seite des Kopfes, welcher 2 Tage darauf aufbrach und vom Manne der P. ausgedrückt wurde. Bald darauf fing er wieder zu wachsen an, blieb aber offen und entleerte weisslich schleimige Flüssigkeit. Mitte Juli 1897 ist ein ca. haselnussgrosses Stück abgefallen. Schmerzen hat P. an den Grützbeuteln früher nie besonders gehabt, klagt seit einiger Zeit aber über häufig auftretende, sehr heftige, über den ganzen Kopf ausstrahlende Schmerzen. Von Zeit zu Zeit hat sich ihrer Aussage nach Blut aus dem offenen Grützbeutel entleert.

Status: Eine alte Frau mit multiplen Atheromen der Kopfhaut, an denen sie lange gelitten hat. Jetzt sieht man 1. auf der rechten Kopfseite vorne über dem Seitenwandbeine eine ca. pflaumengrosse, etwas platte Geschwulst, deren Hauptmasse pilzartig die Abgangsstelle von der Haut ringsum etwa um 1 cm überragt. Ihre Oberfläche ist ganz zerklüftet; nur an einigen Stellen, und zwar an der unteren Fläche der Pilzform, ist noch Haut erhalten geblieben, von dem von innen herauskommenden Geschwulstgewebe mit vorgewölbt und nach der Seite, entsprechend der Pilzform, umgeschlagen. Diese als solche zwar erhaltene, aber der Haare beraubte Hauptpartie setzt sich gegen die weitere Oberfläche der Geschwulst ziemlich scharf ab. Die zerklüftete Oberfläche sieht schmutzig aus, graugelblich und nässt. Der Tumor hat das Aussehen eines papillären Carcinoms. Auf dem Durchschnitte sieht man ein grauweisses Geschwulstgewebe, von Bindegewebszügen durchquert, zwischen ihnen compact gelbweisse Geschwustmassen, und zahlreiche, makroskopisch erkennbare kugelige Gebilde, teils hohl, teils von ähnlichem Inhalt wie die Atherome. Im Niveau der Cutis sieht man sehr reichlich solche Cysten bis zur Grösse einer Linse, meist jedoch von kleinerem Volumen. Das Geschwulstgewebe reicht nicht weiter in die Tiefe als diese Gebilde. Eine der Cysten ist nach oben offen, man sieht, wie hier die lamellösen Schichten, die unten und an den Seiten die Wand ausmachen, fehlen, bezw. durchbrochen sind. Durch die

freigewordene Passage geht der Inhalt aufwärts, direct lagert sich Geschwulstgewebe an und es hat auf einigen Präparaten den Anschein, als wenn von hier aus radiär der hornartige Inhalt vordringt, und um seine Ausläufer immer das Geschwulstgewebe sich anbildet. Diese eine Cyste sitzt wesentlich im Mittelpunkt der Basis der pilzartig emporgewucherten Geschwulst. — 2. In der Sagittalnahtlinie, etwa über der grossen Fontanelle, sitzt ein kirschgrosses gespanntes Atherom; die Haut darüber ist nicht verändert. — 3. Auf der linken Kopfseite, ziemlich in gleicher Höhe wie das papilläre Carcinom der rechten Hälfte sitzen nahe aneinander 2 Geschwülste. Die eine, pflaumengross, bietet den Befund der gewöhnlichen Atherome. Die Haut darüber ist unverändert. Es gelingt mit leichter Mühe, von einer Längsincision aus, den Balg zu exstirpieren, Verwachsungen mit dem umgebenden Gewebe existieren nicht. Die Balgwand ist völlig geschlossen, dünn; den Inhalt bilden zum grössten Teil hornartig feste, lamellös an und um einander gelagerte Schichten der Balgwand entstammenden Gewebes. Ausserdem ist nur wenig, einer dünnen mit Bröckeln versehenen Flüssigkeit vorhanden; Grützbrei ähnlicher Inhalt ist nicht vorhanden.

4. Die nahe daran sitzende Geschwulst ist flach, etwa 10-Pfennigstückgross. Die Haut über ihr ist fest, gerunzelt, mit einigen Borken bedeckt; eine Öffnung scheint zunächst nicht vorhanden zu sein. Die Haare über der Geschwulst erscheinen spärlicher als weiter herum. Auf dem Querschnitt sieht man, dass es sich um eine scheinbar ganz geschlossene cystische Geschwulst handelt, mit relativ dicker Wandung. Von dem Boden der Geschwulstwand aus erhebt sich eine solide Gewebsmasse in das Innere der Höhle hinein, welche an den Seiten und oben die Balgwand fast berührt. Bei genauerer Besichtigung erweist sich aber, dass an einer mit Borken bedeckten Stelle eine kleine fistulöse Öffnung besteht, welche schräg hineinführt in den Zwischenraum, der besteht zwischen der oberen und seitlichen Balgwand einerseits und der Vorwölbung von der Basis aus andererseits. So existiert also doch eine Communication des zunächst scheinbar abgeschlossenen Cysteninneren mit der Oberfläche.

Operation in Narkose am 2. VIII. 97.

Epstirpation der offenen Geschwulst mit einem Teile der umgebenden Haut. Die grössere Geschwulst auf der linken Seite wird ausgeschält, die Haut darüber durch Nähte vereinigt. Der Defect auf der linken Seite wird durch Transplantation vom rechten Arm aus gedeckt. Die auf der linken Seite befindliche kleinere Geschwulst wird ebenfalls entfernt. Das Allgemeinbefinden ist gut; am 10. VIII. ist die Transplantation gut angeheilt, die Wunden sind überall geschlossen, sodass P. zur ambulanten Behandlung entlassen werden kann. Um das gleich vorweg zu bemerken, kürzlich von mir eingezogene Erkundigungen nach dem Befinden der Frau K. bezüglich ev. Recidive sind leider erfolglos geblieben, da ich auf Anfragen meinerseits keinerlei Antwort erhalten konnte. Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung wurden Teile des exstirpierten papillären Carcinoms sowie ein Stück aus dem unter No. 4 gekennzeichneten Tumor in absolutem Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet, die mit dem Mikrotom angefertigten Schnitte nacheinander mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt, mit Origanumöl nachbehandelt und schliesslich in Canadabalsam eingebettet. Bevor ich den mikroskopischen Befund der beiden, aus dem papillären Carcinom genommenen Präparate wiedergebe, möchte ich nur noch eines vorweg nehmen. Franke[1]) sagt in seiner Arbeit über das Atherom bei einer Gelegenheit, als er über die verschiedenen Möglichkeiten von Entartungen des Atheroms spricht: „Es ist schwer, nach den Untersuchungen, welche jetzt vorliegen, eine scharfe Grenze zu ziehen zwischen Krebs und einfacher entzündlicher Wucherung der Epidermis“ und „oft mag die Diagnose Krebs gestellt worden sein, wo es sich um schwammige Granulationswucherungen handelt, die durch den als Fremdkörper wirkenden Cystenrest unterhalten werden.“ Es giebt auch nur wenige Fälle von krebsiger Entartung von Atheromen in der Litteratur, im ganzen 18 Fälle[2]), die er kurz aufführt, und selbst unter diesen 18 Fällen

[1]) Über das Atherom besonders mit Bezug auf seine Entstehung. Langenbecks Archiv Bd. 34, S. 906 ff.

[2]) Bemerken möchte ich dazu, dass sich die Zahl der beschriebenen Fälle seitdem nicht sonderlich vermehrt hat.

lässt er einige nur als nicht ganz einwandsfrei passieren. Und mit vollem Rechte stellt er sich meiner Ansicht nach auf einen derartig einschränkenden Standpunkt. Nach Friedländer[1]) z. B. ist durchaus nicht, wie man so oft hört, weil jeder Krebs eine atypische Epithelbildung ist, nun auch jede atypische Epithelwucherung ein Krebs, selbst wenn sie anatomisch alle Charaktere eines jungen Krebses an sich trägt. Sondern als echte Krebse sind die malignen Neubildungen nur dann zu bezeichnen, wenn sie einen alveolären Bau besitzen, d. h. wenn sie nach dem epithelialen drüsigen Bau angeordnet sind.

Ich habe diese Bemerkungen vorausgeschickt, um etwaigen Einwendungen, man habe es in meinem Falle auch garnicht mit carcinomatöser Wucherung zu thun, sondern es handle sich nur um jene, oben von Franke citierten schwammigen Granulationswucherungen, von vornherein entgegenzutreten. Wir haben zwar bei diesen Granulationswucherungen genau solche Kolben, Zapfen und Stränge wie bei der Carcinombildung. Während aber, wie Ziegler[2]) sagt, bei den Granulationsgeschwülsten sich die Wucherungen des Epithels nur auf die Bedeckung freier Flächen beschränken, haben wir es beim Carcinom mit einer activen Invasion des Epithels in das angrenzende Bindesubstanzgewebe zu thun.

Um nun auf den mikroskopischen Befund der aus dem kurzweg papillären Carcinom genannten Tumor gewonnenen Präparate zu kommen, so wollen wir schichtenweise das Bild zu schildern versuchen. Wir haben da erstens normale Epidermis und Corium nur noch teilweise erhalten. Das Corium weist in dieser Partie seine typischen Attribute auf, also Haare mit Papillen, Wurzelscheiden, Haarbalg, Talgdrüsen und Muskeln, ferner Schweissdrüsenknäuel und Blutgefässe. Seitlich daran folgt, ziemlich scharf abgesetzt, carcinomatös entartetes Rete malpighii. Die Epidermis ist hier zerstört und geschwunden, wir haben deutlich in die Tiefe wuchernde Papillen. Die Zapfen haben weiter als Epithelzüge und als Zellnester grösseren und kleineren Umfangs das

---

[1]) Über Epithelwucherung und Krebs. Carl Friedländer, Strassburg 1877.

[2]) Lehrbuch der allgem. pathol. Anatomie Bd. I, S. 249.

Corium durchsetzt. Neben dieser hier bei weitem überwiegenden epithelialen Infiltration haben wir in geringerem Maasse entzündliche Infiltration, die sich dann, wenn wir das Präparat in seinen oberflächlichen Partieen weiter verfolgen, bedeutend vermehrt, sodass wir schliesslich alles dicht von Rundzellen durchsetzt finden und in diesem Rahmen vereinzelte Epithelnester und Hornperlen.

Gehen wir etwas mehr in die Tiefe des Präparates, also in die Übergangsschicht zwischen Corium und subcutanem Fettgewebe, so haben wir einerseits den epithelial und entzündlich infiltrierten oberflächlichen Partieen entsprechend carcinomatös entartete Talgdrüsen und Atherome, auch hier wieder massenhafte Rundzellen neben den wuchernden Epithelzellen. Andererseits, d. h. der normalen Epidermis- und Coriumpartie entsprechend, haben wir eine Anzahl ziemlich umfangreicher, makroskopisch stecknadelkopf- bis linsengross erscheinender Atherome, die auf den ersten Blick keinerlei Veränderungen an sich aufzuweisen scheinen. Die Balgwand trägt an ihrer Innenfläche eine fast durchweg 4—5 schichtige Lage nach der Mitte zu abgeplatteter Epithelzellen. Der Inhalt besteht aus concentrisch angeordneten Hornmassen, die teilweise in Verkalkung übergegangen sind, teils im Centrum der Cysten erweicht sind. Irgend welche Spuren von Haaren oder Haarattributen sind nicht nachzuweisen. Die Cysten, 5 an der Zahl, sind so verteilt, dass eine, an der übrigens selbst bei genauester Untersuchung noch keine Veränderung nachzuweisen ist, abgesondert für sich liegt, während die 4 anderen dicht zusammenstossen, sodass ihre Balgwände direct aneinander stossen. In der nächsten Umgebung dieser Cysten fiel mir nun eine wenn auch nicht sehr bedeutende entzündliche Infiltration des Bindegewebes auf, die sich den Wänden der Cysten in sehr verdächtiger Weise näherte, ohne vorläufig, wie es mir schien, irgend welchen Einfluss auf die Balgwand auszuüben. Nur an einer kleinen Stelle fand ich bei stärkster Vergrösserung die Wand nicht mehr intact, sondern hier befanden sich, zwischen die Epithelzellen eingedrungen, Rundzellen.

Dadurch aufmerksam geworden, forschte ich nun-

mehr auf dem anderen, demselben Tumor angehörigen Präparate nach und machte hier eine eigentümliche Entdeckung. Auch hier haben wir einerseits erhaltene Epidermis und normales Corium, andererseits carcinomatös entartete Papillen und Atherome grösseren und kleineren Umfanges. Was uns aber an diesem Präparate interessiert, ist ein makroskopisch ungefähr linsengrosses Atherom. Was seine Lage anbetrifft, so haben wir auf der einen Seite, ungefähr der halben Peripherie der Cyste entsprechend, normales Corium; auf der anderen Seite stösst das Atherom unmittelbar mit den bereits oben erwähnten carcinomatösen Massen zusammen. Seine Wand zeigt, in den dem normalen Corium zugewandten Partieen sehr schön erhalten bis in die kleinsten Einzelheiten, an der Innenfläche die typische, ca. 3—6 schichtige Lage von Epithelzellen, die allmählich in concentrisch angeordnete Hornmassen übergehen. Ausser diesen Hornmassen besteht der Inhalt aus Kalk, sowie Talg- und Fettdetritus. Plötzlich erleidet die Cystenwand eine eingreifende Veränderung. Die mehrschichtige Lage von Epithelzellen ist bereits allmählich schwächer geworden, nunmehr verschwindet sie ganz, die bindegewebige Kapsel hört auf, an Stelle dessen haben wir reichliche Rund- und Spindelzellen, vermischt mit einigen wenigen Epithelzellen vor uns. Ausserdem aber tauchen hier und da Zellen auf, über deren Charakter ich mir anfangs nicht klar werden konnte. Sie haben gewisse Ähnlichkeit mit Epithelzellen, besitzen allerdings schwächere Contouren wie diese, doch sind sie stärker contouriert wie die Rundzellen; bei der von mir angewandten Hämatoxylin - Eosinfärbung erscheint das Protoplasma meist schwach hellrosa, zuweilen aber auch intensiver rot. Sie besitzen einen bläschenförmigen Kern, der ungefähr dreimal grösser ist als der der Rundzellen. Von dieser Stelle aus wuchern nun in das Innere der Cyste hinein langgestreckte Bindegewebszüge, ziemlich genau den concentrischen Kreisen sich anordnend, in welchen die verhornten Epithelmassen uns erscheinen. Verfolgen wir nun die Cyste an ihrer Peripherie weiter, so constatieren wir, dass auch im weiteren Verlaufe die äussere Kapsel und die epitheliale Auskleidung total zerstört sind, sodass durch nichts

mehr an ihr früheres Vorhandensein erinnert wird. Wir sehen vielmehr dort, wo wir die eigentliche Balgwand vermuten müssten, alles voller entzündlicher Infiltration. Zwischen den Rundzellen derselben finden wir auch wieder Spindelzellen, vereinzelte Epithelzellen und jene eigentümlichen Epithelzellen ähnlichen Gebilde. Von aussen treten allmählich carcinomatös entartete Partieen an die entzündlichen Wucherungen nah und näher heran, sodass wir schliesslich eine Gruppe von ungefähr 5 bis 6 Epithelperlen direct hineingewölbt sehen in die hier liegenden verhornten Massen des Atheroms. Im weiteren Verlaufe finden wir dann wieder einen compacten Haufen von Rundzellen, von welchem aus sich in mehreren langen, schmalen Zügen Bindegewebe in das Innere der Cyste hinein erstreckt, und zwar ebenfalls genau den concentrischen Kreisen des verhornten Epithels folgend. Alsdann kommen wir wieder in die Region des normalen Coriums, entzündliche Infiltration und carcinomatöse Wucherung hören hier auf, und wir haben nunmehr intacte Balgwand, überhaupt wieder typische Atheromcyste vor uns.

Es wäre das eine kurze Übersicht des mikroskopischen Bildes, welches dieses Atherom mit seinen Veränderungen uns bietet.

Unverständlich war mir vorerst, unter dem Einflusse welcher Kräfte dieser bedeutende Defect in der Cystenwand zustande kommen konnte, einer Wandung, die doch immerhin verhältnismässig starken Widerstand äusseren Einflüssen entgegenzusetzen vermag.

Erst durch eine Arbeit F. Königs[1]), „Beitrag zur Anatomie der Dermoid- und Atheromcysten der Haut", wurde ich auf den vermutlichen Hergang der Sache hingewiesen. König war ebenfalls bei einer ganzen Reihe von solchen Cysten ein eigentümlicher Defect an der Cystenwand aufgefallen, der sich schon makroskopisch durch seine braune Färbung von der übrigen hellen Wandung abhob. Mikroskopisch fand er Rundzellen, Bindegewebszellen, spindelförmige und runde oder ovale, mit recht grossem Kerne versehene Zellen verschiedener

---

[1]) Arbeiten aus der chirurg. Klinik der Königl. Universität. Berlin, 1895.

Grösse, und eine wechselnde Zahl von grossen, den Myeloplaxen ähnelnden Riesenzellen. Seine besondere Aufmerksamkeit wandte er den Riesenzellen zu, erstens wegen ihrer Beziehung zu Gewebsteilen, um welche sie sich anzusammeln schienen, sodann weil sich in ihrem Zellleib verschiedenartige Inhaltsmassen suspendiert fanden. So bemerkte König Riesenzellen in den mannigfaltigsten Formen, welche sich, gleichsam umfassend, um Haarbestandteile, verhornte Epithelien in Gestalt von kernlosen Schuppen herum gelegt hatten, und in den Zellleibern vieler Riesenzellen teils Pigment, teils Talg- und Fetttröpfchen, oder Hornschüppchen und endlich Kalkteilchen. Was die Herkunft dieser Riesenzellen anbetrifft, so lässt König sie aus den Elementen des jungen Bindegewebes, welches die epithelfreie Lücke der Wand ausfüllt, sich entwickeln. Ihrer Bestimmung nach sind es Fremdkörperriesenzellen, was wohl auch dem oben gesagten nach ausser Zweifel steht.

Den ganzen Vorgang sucht nun König folgendermassen zu erklären. Wir haben es mit einem entweder bei der entwicklungsgeschichtlichen Bildung der Cyste freibleibenden, oder durch degenerative Vorgänge seines Epithelbelags beraubten Flecke in der Cystenwand zu thun, in welchen eingelagert wir das oben beschriebene Gewebe gefunden haben. Das an dieser Stelle ursprünglich freiliegende Bindegewebe wird durch den von innen nach aussen wirkenden Druck des Cysteninhalts zu einer Entzündung angeregt.

Machen wir uns nun einmal den Hergang bei einer Entzündung, wie ihn uns Cohnheim typisch festgelegt hat, klar: Als Abschluss des ersten Aktes bei der Entzündung haben wir die Emigration der Blutkörperchen. Angenommen nun, wir haben, wie das ja bei uns thatsächlich der Fall ist, es mit einem chronischen Entzündungsvorgang zu thun, so finden wir keine mehrkernigen Zellen, d. h. Eiterkörperchen, sondern nur einkernige oder Granulationszellen. Sie stammen sicher zum grössten Teil aus dem Blute, doch ist es nach Ziegler[1]) auch möglich, dass die wuchernden Gewebszellen ähnliche junge Zellen, die auch wanderungsfähig sind, producieren.

---

[1]) Lehrbuch d. allgemeinen pathol. Anatomie.

Nach den Untersuchungen von Aeby[1]) scheinen die in verhornende Epithellager eindringenden Leukocyten den Epithelzellen zur Nahrung zu dienen. Irgendwelche Anhaltspunkte dafür habe ich nicht finden können. Wir haben nun im weiteren Verlaufe der Entzündung, im Stadium der entzündlichen Gewebsbildung kleine Rundzellen mit einem trüben, durch Hämatoxylin z. B. aber sich intensiv dunkelblau färbenden Kerne, und ferner bedeutend grössere, Epithelzellen ähnliche Zellen, die sogen. epitheloiden Zellen, mit ca. 3mal grösserem Kerne als die Rundzellen. Diese epitheloiden Zellen sind, wie gesagt, meist einkernig, können sich aber durch Teilung vermehren. Bleibt nun aber nach der Kernteilung die Protoplasmateilung längere Zeit aus, so entstehen zweikernige und grosse, mehrkernige Zellen, sogen. Riesenzellen. Dass sie als solche die Eigenschaft der Phagocytose besitzen, ist eine bekannte Thatsache, auf die ich wohl nicht weiter einzugehen brauche. Auf die soeben beschriebene Weise dürfte wohl das Gewebe, welches König an dem Wanddefect seiner Cysten gefunden hat, sich entwickelt haben.

Übertragen wir nun einmal all diese Momente auf meinen Fall: Ob der Defect in der Wand der von mir beschriebenen Cyste auf einen entwicklungsgeschichtlichen Bildungsfehler oder auf degenerative Vorgänge zurückzuführen ist, lässt sich kaum noch feststellen. Meiner Meinung nach brauchen wir uns aber auch garnicht an eine dieser beiden Erklärungen zu klammern. Ziehen wir z. B. nur das von mir zuerst beschriebene mikroskopische Bild in unsere Betrachtung. Wir hatten, wie wohl erinnerlich, es dort mit einem Complex von Atheromen zu thun, deren Wand völlig erhalten war bis auf eine Stelle, wo, ohne dass sonst ein Defect zu constatieren gewesen wäre, Rundzellen in die Cystenwand eingedrungen waren. Ich wüsste wenigstens nicht, wie man das anders bezeichnen sollte, denn wir hatten den gewöhnlichen Epithelbelag und mitten zwischen den Epithelzellen Rundzellen, die im Zusammenhange standen mit zahlreichen anderen Rundzellen in der äusseren Umgebung der betreffenden Cyste. Wenn wir auch in

---

[1]) Centralblatt für die medizin. Wissenschaften, 1885.

diesem Falle keine epitheloiden Zellen und demzufolge natürlich auch keine Riesenzellen gefunden haben, so ist doch als unbestreitbare Thatsache das eine anzusehen, dass wir einerseits eine typische Atheromcyste, andererseits an deren Wand entzündliche Infiltration und als Folgezustand Eindringen der Infiltration in die Cystenwand haben. Demgemäss haben wir, um zu unserem anderen Bilde zurückzukehren, ursprünglich auch überall normale Verhältnisse gehabt, bis, durch welche Umstände veranlasst, wissen wir leider nicht, Rundzellen in die Cystenwand eindrangen. Wir haben es jetzt also mit einer Entzündung im Gebiete der nicht mehr intacten Wandung zu thun und sehen nunmehr, wie wir genau verfolgen können, alle Phasen der typischen Entwicklung, wie ich sie kurz zuvor geschildert habe, sich abwickeln. D. h. wir haben Rundzellen, wir haben daneben die Epithelzellen ähnlichen, mir anfangs unklaren Zellen, die ich jetzt für nichts anderes als Epitheloidzellen erklären kann, wir haben im weiteren Verlaufe erst 2-, 3-, dann vielkernige Riesenzellen, die sich durch ihren Gehalt an Pigment, Fett- und Talgtröpfchen deutlich als Fremdkörperriesenzellen documentieren. Ich denke mir nun den weiteren Verlauf folgendermassen: Die Riesenzellen fressen in ihrer Eigenschaft als Phagocyten sich mehr und mehr in die Cystenwand hinein und schaffen so, wie wir es ja an unseren Präparaten sehen, eine mehr oder weniger grosse Öffnung in einer Umgebung, in der wir zuvor genau angeordnet und in festem Zusammenhange befindlich, soweit man bei Epithelzellen überhaupt von festem Zusammenhange reden kann, die epitheliale Auskleidung und dann natürlich weiterhin die Derivate des Epithels hatten. Damit ist doch nun aber für die Existenzbedingungen des Epithels ein ganz neues Moment geschaffen. Denn vergegenwärtigen wir uns jetzt nur das einmal, worauf Thiersch solch Hauptgewicht legte: die vitale Energie der Epithelzelle gegenüber dem Stroma. Dieselbe kann, so lange das statische Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe vorhanden ist, nicht zum Ausdruck kommen. Wenn aber, wie das auch in meinem Präparate der Fall ist, das statische Gleichgewicht gestört ist, d. h. die Epithelzellen finden nun keinen Widerstand mehr, dann werden sie hinausdrängen

aus ihrem bisherigen engen Rahmen und, sobald sie mehr Raum finden, zu wuchern anfangen, hier und dort kleine Epithelnester gründen, so die Anlage zu Alveolen schaffend, bis wir schliesslich das mehr oder weniger typische Bild des Carcinoms vor uns haben.

Es sind diese letzten Worte allerdings nur eine Hypothese meinerseits, aber mich dünkt, es hat diese Hypothese soviel Wahrscheinlichkeit für sich, dass es sich verlohnen würde, auf ihrer Basis weitere Untersuchungen in der Richtung anzustellen. Bedingung ist natürlich, wie überall, so auch erst recht hier, nur Carcinome in ihren allerersten Anfängen zu untersuchen, und besonders gut eignen sich dazu solche Übergänge von Atheromen, oder ich will lieber sagen überhaupt gutartigen Geschwülsten in Carcinome wie sie mir zur Verfügung standen.

Welches Moment das Carcinom in allererster Linie zu seiner Entwicklung anregt, wir kennen es noch immer nicht; doch hoffe ich, dass wir auf dem in diesen Zeilen angedeuteten Wege, wie es zustande kommt, ein gut Stück vorwärts kommen werden.

Zum Schluss erlaube ich mir Herrn Privatdocent Dr. F. König meinen herzlichsten Dank zu sagen für seine Anregung und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

Thesen.

I.

Die Methode der alten Schule hinsichtlich der Anlegung der Naht nach Amputationen etc. ist unbedingt auf die gleiche Stufe zu stellen in ihrer Zweckmässigkeit wie die neueren Modificationen.

II.

Bei der Anlage von Krankenhäusern ist das Pavillon-Barackensystem dem Corridorsystem vorzuziehen.

III.

Der operative Eingriff ist ebensowenig wie die schmerzhafte Behandlung des inneren Mediziners als Körperverletzung im Sinne des Strafrechts aufzufassen.

Lebenslauf.

Verfasser, Karl Boldt, evang., Sohn des Königl. Sanitätsrates Dr. Boldt zu Berlin, wurde am 20. Nov. 1875 zu Werder a. Havel geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Königl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Berlin, das er Ostern 1894 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Er besuchte 4 Semester lang die Universität Marburg, um sich nach bestandenem Physicum Ostern 1896 bei der medicinischen Facultät der Königl. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin einschreiben zu lassen, woselbst er die folgenden 6 Semester verblieb. Verfasser unterbrach seine Studien vom 1. April bis 1. October 1897, während welcher Zeit er seiner Dienstpflicht bei der V. Compagnie des Kaiser Franz Garde-Gren.-Reg. No. II genügte. Am 8. Juli 1898 bestand er das Tentamen medicum, am 15. Juli 1898 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Curse folgender Herren:

In Marburg: Disse, Gasser, Korschelt, Kossel, Melde, A. Meyer, Sandmeyer, Strahl, Zinke, Zumstein.

In Berlin: B. Baginski, v. Bergmann, Gusserow, Heubner, Horstmann, Jolly, Klemperer, König, Landau, Langerhans, Lassar, v. Leyden, L. Lewin, Rubner, Schweigger, Senator, Winter, M. Wolf.

Allen diesen seinen verehrten Lehrern spricht Verfasser seinen gehorsamsten Dank aus.